

# Grensverleggend hartonderzoek in Nederland

Citation for published version (APA):

Jukema, J. W., van der Giessen, W. J., & Pinto, Y. M. (2006). *Grensverleggend hartonderzoek in Nederland*. ICIN, Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen. <https://doi.org/10.26481/spe.20060511yp>

**Document status and date:**

Published: 11/05/2006

**DOI:**

[10.26481/spe.20060511yp](https://doi.org/10.26481/spe.20060511yp)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.





# Grensverleggend Hartonderzoek in Nederland

INTREEREDES

uitgesproken op 11 mei 2006,  
door

*Prof. dr. J. Wouter Jukema*

*Prof. dr. Wim J. van der Giessen*

*Prof. dr. Yigal M. Pinto*



INTERUNIVERSITAIR CARDIOLOGISCH INSTITUUT NEDERLAND VAN DE  
KONINKLIJKE NEDERLANDSE ACADEMIE VAN WETENSCHAPPEN



# Inleiding

Op 11 mei 2006 was het een bijzondere dag voor het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland, die met recht een feestdag genoemd mocht worden voor de gehele Nederlandse Cardiologie. Drie nieuwe ICIN hoogleraren, met alle drie reeds een internationale reputatie, hielden op die dag hun inaugurele rede in de Domkerk te Utrecht.

De gebeurtenis was zeer bijzonder, maar niet uniek. In 1989 vond al eerder in dezelfde gewijde omgeving een vergelijkbare ceremonie plaats, waarbij een van de huidige ICIN directeuren behoorde tot het drietal dat z'n intrede uitsprak. Het was voor hem een bijzondere ervaring bij deze nieuwe gelegenheid het driemanschap te mogen introduceren.

De expertise van de drie hoogleraren bevindt zich in de frontlinie van de strijd tegen hart- en vaatziekten, nog steeds doodsoorzaak nummer 1 in de westerse samenleving. Met behulp van grensverleggend onderzoek op het terrein van genetische en regeneratieve aspecten van hart- en vaatziekten worden nieuwe onderzoek- én behandelmethoden mogelijk. Het steunen en bevorderen van grensverleggend onderzoek is altijd het oogmerk van het ICIN geweest bij hoogleraarbenoemingen in de afgelopen 35 jaar dat dit instituut alweer bijna bestaat.

Het ICIN is ook op andere wijze al geruime tijd bezig onderzoek naar de rol van het genoom in hart- en vaatziekten te stimuleren, o.a. door het creëren van een nationale cardiovasculaire genenbank. Het belang van een dergelijke collectie voor het cardiovasculaire onderzoek, en op termijn voor de behandeling van hart- en vaatziekten, werd door de KNAW al vroegtijdig herkend en ook gehonoreerd met een bijdrage uit het Stimuleringsfonds. Met dank aan de directie van de KNAW gaat het driemanschap aan deze unieke genenbank in de toekomst vorm en gestalte geven.

DE ICIN DIRECTIE,

*Prof. dr. C.A. Visser*

*Prof. dr. W.H. van Gilst*

# Inhoud

Een vasculaire opknapbeurt: feit of fictie?	
<i>Prof. dr. J. Wouter Jukema</i>	I
Van het hartinfarct geen moordkuil maken	
<i>Prof. dr. Wim J. van der Giessen</i>	17
Een terugblik op de toekomst van het cardiovasculair onderzoek	
<i>Prof. dr. Yigal M. Pinto</i>	31





# Een vasculaire opknapbeurt: feit of fictie?



*The phoenix from the Aberdeen Bestiary*

*REDE uitgesproken door*

**Prof. dr. J. Wouter Jukema**

*bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar  
op het gebied van de cardiologie, in het bijzonder de  
cardiovasculaire regeneratieve geneeskunde aan  
de Universiteit Leiden*



*Mijnheer de rector Rector Magnificus,  
Mijnheer de Decaan van de faculteit der geneeskunde  
Leden van de Raden van Bestuur van ICIN/KNAW  
en het Leids Universitair Medisch Centrum  
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

### **De Phoenix**

De phoenix, een mythische vuurvogel, bouwt aan het eind van zijn leven voor zichzelf een nest dat hij vervolgens ontsteekt. Uit de as van het nest en de vogel verrijst een nieuwe phoenix. Die balsemt de as van de oude vogel in een ei en brengt dit naar Heliopolis, de stad van de immer terugkerende zon in Egypte. Volgens de overlevering kan de vogel zichzelf ook regenereren/genezen van ziekte en verwondingen en is daarmee bijna onsterfelijk. Vooral hierdoor werd het dier door de eeuwen steeds populairder bij Grieken en Romeinen en vond het zijn weg in talrijke, beroemde verhalen. Regeneratie van aangetast weefsel en van wonden, ook rond het hart, komt in meer mythische verhalen naar voren. Zo beschrijft Homerus een groot aantal (cardiale) verwondingen rondom de strijd om Troje in zijn 'Ilias'. Het zal U niet verbazen dat vooral de wonden met een miraculeuze genezing beroemd zijn geworden. Maar is genezing van zieke bloedvaten van het hart ook feitelijk mogelijk? Tot zeer recent dacht men van niet.

De titel van mijn oratie luidt: 'Een vasculaire opknopbeurt: feit of fictie?'. Mij is de leeropdracht gegeven werkzaam te zijn op het vakgebied van de regeneratieve cardiovasculaire geneeskunde. Regeneratieve geneeskunde houdt zich bezig met het vervangen of repareren van beschadigde weefsels. Dit jonge vakgebied is ontstaan door recente successen in de farmacotherapie en technologie. Wat vroeger onbehandelbaar was heeft nú therapeutische perspectieven met alle consequenties van dien voor patiënten en zorgverleners. Hierover wil

ik graag met U van gedachten wisselen, waarbij ik mij omwille van de tijd niet bezighoud met regeneratie van de hartspier, maar mij vooral richt op het opknappen van de bloedvaten van het hart: de vasculaire opknapbeurt. Daarbij wil ik onderscheid maken tussen feit en fictie, tussen reële en overspannen verwachtingen.

### **Coronaire atherosclerose**

Het voornaamste proces van ziekte in de bloedvaten van het hart is dichtslibbing ofwel 'coronaire atherosclerose'. Atherosclerose is een ziekte van de arteriële intima (de binnenbekleding van bloedvaten) die leidt tot plaques (dichtslibbing) en vervolgens tot vernauwing van het lumen van het bloedvat. Deze plaques kunnen acuut scheuren met als gevolg stolselvorming op vrijkomende atheroom, hetgeen er weer toe kan leiden dat het bloedvat geheel afgesloten raakt. Het hartspierweefsel hierachter krijgt vervolgens onvoldoende bloed en sterft geheel of gedeeltelijk af: het hartinfarct. Aan een hartinfarct kan men direct overlijden, maar ook latere gevolgen, zoals hartfalen en late hartritmestoornissen, leiden vaak tot complicaties en vormen samen de belangrijkste oorzaak van mortaliteit en morbiditeit in de Westerse wereld.

Atherosclerose bestaat uit een aantal componenten en interacties die nog niet volledig ontrafeld zijn. In zijn algemeenheid is het een langzaam progressief ziektebeeld dat al begint gedurende de kindertleeftijd. Bij sommigen is het snel progressief en wordt het al manifest in de derde levensdecade, bij anderen wordt het pas veel later of zelfs helemaal nooit bedreigend. De beste manier om op bevolkingsniveau atherosclerose te bestrijden is het terugdringen van risicofactoren zoals roken, overgewicht, suikerziekte, hoge bloeddruk en een te hoog cholesterolgehalte. Wanneer dit individueel onvoldoende soelaas biedt is vaak een bypassoperatie of een percutane coronaire interventie – de 'dotterbehandeling' – noodzakelijk om de vernauwde bloedvatsegmenten respectievelijk te omzeilen of te verwijderen. Eerst neem

ik u nu mee naar de mogelijkheid-onmogelijkheid tot genezing van atherosclerose-regeneratie van de bloedvatwand en vervolgens naar wat mijns inziens daartoe de belangrijkste gereedschappen zijn.

### **Herstel/regressie van coronaire atherosclerose: feit of fictie?**

Toen ik geneeskunde studeerde gold coronaire atherosclerose nog als een chronisch progressieve ziekte en werd als zodanig dan ook beschreven in het Leerboek der Cardiologie. Voor deze ziekte was eigenlijk geen behandeling voorhanden en vaatherstel behoorde zeker tot het rijk der fabelen. Overigens kunnen we hieruit concluderen dat ook makers van leerboeken hun literatuur soms niet goed bijhielden of selectief beschreven. Immers, Proudfit en Bruschke beschreven al in 1978 in een 'natural history' studie van 601 cases dat regressie, dus vermindering van de hoeveelheid atherosclerose, wel degelijk tot de mogelijkheden behoort, hoewel zij erbij aantekenden dat regressie van atherosclerose op de ene plaats frequent samenging met progressie op een andere plaats in de coronaire vaatboom. Er leek dus geen sprake van slechts een chronisch progressief, maar van een dynamisch proces met herstel ofwel regressie tegenover progressie, met als netto uitkomst in het algemeen progressie van ziekte.

Het hoe en waarom was destijds grotendeels onverklaard, echter inmiddels worden ziektemechanismen duidelijker. Het concept dat sinds midden jaren '80 van de vorige eeuw een steeds belangrijkere rol speelt, is dat de binnenbekleding van de bloedvaten – het 'endotheel' – geen inerte ondoordringbare tapijtlag is, die eens beschadigd alleen maar verder kan slijten. Nee, het flinterdunne endotheellaagje voert de regie over een groot aantal processen in de vaatwand die van essentieel belang zijn voor het functioneren van het organisme. Pas als deze actief regulerende en beschermende endotheelfunctie het laat afweten doordat er chronische ontsteking is ontstaan, bijvoorbeeld door roken en een te hoog cholesterol of diabetes, krijgt atherosclerose zijn kans.

Het doorgronden van deze processen en het vervolgens behandelen van ongewenste effecten in combinatie met het stimuleren van juist gewenste processen, biedt mogelijkheden tot herstel van de vaatwand. Tot 20 jaar geleden waren deze mogelijkheden nauwelijks voorhanden, maar in de negentiger jaren ontstond er een doorbraak, waaraan ik ook een steentje mocht bijdragen. Met de ontdekking van moderne cholesterolverlagers, de HMG-CoA reductase remmers, beter bekend als de 'statines', was al ervaring opgedaan bij mensen met familiale hypercholesterolemie. Bij behandelde patiënten zakte het cholesterol vaak fraai, maar er was vrijwel niets bekend rond uitkomsten op de vaatwand en het optreden van myocardinfarcten bij hartpatiënten. De geneesmiddelen bleven een 'nicheproduct' voor relatief zeldzame aandoeningen. Uiteindelijk durfden onderzoekers het, samen met de farmaceutische industrie, aan om grote, dure prospectieve angiografische en klinische infarctstudies op te zetten, waarbij patiënten werden gerandomiseerd naar een 'statine' of een placebo. Nederland heeft bij deze onderzoeken een vooraanstaande rol gespeeld, vooral met de angiografische studies MAAS en REGRESS. Voor mij was het REGRESS-project, verricht onder auspiciën van het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland, ICIN – nu een KNAW-instituut – een zeer arbeidsintensieve droommogelijkheid mijn onderzoekscarrière uit te bouwen.

De resultaten van deze onderzoeken waren spectaculair. Nú zagen we voor het eerst dat we niet alleen de progressie van atherosclerose door een enkel cholesterolverlagend geneesmiddel significant konden vertragen, maar zelfs dat binnen twee jaar na start van de behandeling er al minder hartinfarcten optraden in de behandelde groep ten opzichte van de placebogroep! En dat ook nog met een geneesmiddel dat de meeste mensen uitzonderlijk goed verdragen. Dat was nog eens wat anders dan een dieet bestaande uit hooi, gras en een slok water! Zo begon de onstuitbare opmars van de 'statines'. Er was echter een 'maar'. De naam REGRESS is een acroniem voor REgression GRowth

Evaluation Statin Study. Nu trad er wel over alle patiënten gemiddeld een verminderde progressie van atherosclerose op in de met pravastatine behandelde groep, maar van een netto tot staan brengen van de ziekte of de zo vurig gewenste regressie was nog geen sprake. Toch waren er hoopvolle observaties in subgroepen; het aantal patiënten dat alleen regressie van ziekte liet zien zonder progressie van ziekte elders in de vaatboom, steeg van 2% naar 10%. Het kon dus wel! Het perspectief van versterkte regeneratie met statines was geboren. Inmiddels is het duidelijk dat voor secundaire preventie – dat wil zeggen voor hoogrisico patiënten die al manifestaties hebben van hart- en vaatziekten – in een fors aantal gevallen de met standaardmedicatie bereikte 30% daling van het slechte LDL-cholesterol, niet genoeg is. We blijven dan immers zitten met een gemiddeld verminderde, maar wel doorgaande progressie en een restrisico op nieuwe hartinfarcten van rond de 70%.

Is voor deze zwaardere patiëntengroep een nog verdere verlaging van het cholesterol dan beter? Recente studies, zoals de Treat to New Targets en PROVE-IT studies, laten zien dat voor de hoogrisico patiënt het cholesteroldoel vaak lager moet liggen. Dat is nu vastgelegd in de nieuwe CBO risicoconsensus, waaraan ik ook mocht meewerken. De fraaie REVERSAL en ASTEROID studies lieten bij een cholesterol-daling van 50% gemiddeld een complete progressie arrest van atherosclerose zien. Zo'n forse daling is momenteel alleen haalbaar met de krachtigste statines en met combinatietherapie. En dan bereiken we gemiddeld alleen nog maar een progressie stop. Voor gemiddeld echte regressie moet het slechte LDL cholesterol misschien nog verder omhoog, of moeten we juist het 'reverse cholesterol transport' aanjagen – de omgekeerde cholesterol route vanuit de vaatwand naar de lever – via het zogenaamde goede HDL cholesterol. Tot voor kort was dit fictie, maar nieuw onderzoek in genetisch gemanipuleerde muizen en in mensen, met bijvoorbeeld torcetrapib en andere HDL-cholesterol verhogende middelen, laat zien dat dit misschien ook feit kan worden.

## **Van de gemiddelde naar de individuele patiënt**

Gemiddeld is er dus veelal nog immer progressie van coronaire atherosclerose onder statine monotherapie. Zoals aangegeven geldt dit niet voor alle patiënten in de studies. Hoe kunnen we de individuele patiënt dan beter behandelen? Het antwoord voor de regeneratieve cardiovasculaire geneeskunde ligt mijns inziens in de moleculaire geneeskunde samen met translationeel onderzoek gecombineerd met geavanceerde meettechnieken, in het bijzonder de beeldvorming. Voor effectieve toepassing en evaluatie van combinaties van deze nieuwe pathofysiologische vaatwandconcepten en -therapieën is een multidisciplinaire en ‘from bench to bedside’ geïntegreerde – dus translationele – benadering een eerste vereiste. Ik licht dat in vogelvlucht toe.

## **Moleculaire Cardiologie**

Door de nieuwste ontwikkelingen in de moleculaire cardiologie – waaronder genomics – groeien de mogelijkheden van diagnostiek en het opstellen van risicoprofielen. Dat dit reëel is hebben wij aangetoond met een aantal publicaties uit ondermeer de REGRESS, GENDER en PROSPER studies. Om dergelijke ontwikkelingen te kunnen realiseren, is wel een aantal zaken nodig. Bijvoorbeeld stimulering van genomics en genetisch epidemiologisch en translationeel onderzoek, gebruikmakend van grote databestanden met goed gefenotypeerde individuen, de zogenoemde biobanken. Ik prijs me daarom gelukkig dat ik aan de wieg heb mogen staan van verschillende grotere, prachtige biobanken. Een aantal hiervan is opgezet met steun van het ICIN, de Nederlandse Hartstichting en het LUMC.

DNA-, pharmacogenomics- en proteomics-onderzoek speelt hierbij een grote rol. Voor analyse is in Leiden dan ook een gedegen samenwerking met o.a. het Sylvius en Gorlaeus Lab opgezet, in samenwerking met collegae Prof. Frants, de Knijff, Van de Greeve, Hankemaier en Liem, en met de Moleculaire Epidemiologiegroep voor de high throughput logistiek in samenwerking met collegae Prof. Slagboom



en Dr Heymans. Het genotyperingsplatform van het Center for Medical Systems Biology, de afdeling moleculaire epidemiologie en de medische statistiek zijn hier geïntegreerd voor een optimale analyse van de vaak complexe datasets. Voor verder onderzoek zijn inmiddels NHS-grants verworven met name ook in samenwerking met de groep van Prof. Koos Zwinderman, nu hoofd biostatistiek in het AMC.

Uit al dit onderzoek moet de ontwikkeling van farmaca op individuele maat voorvloeien: één geïndividualiseerde pil voor de patiënt, gebaseerd op onder andere farmacogenetics, met bijv. 2 of 3 farmaca in deze pil.

Ik stel voor deze pil de 'individualised-pill' te noemen; dat is dus veel subtieler dan de nu wel voorgestelde 'poly-pill' met maar liefst 7 verschillende farmaca, gebaseerd op de uitslagen voor de gemiddelde patiënt. Overigens maakt dit teveel aan farmaca deze 'gemiddelde poly-pill' voorlopig ook nog 'onmaakbaar' en 'onslikbaar'. Ik begrijp ook wel dat de naam 'individualised-pill' niet lekker 'bekt', dus het zal dan wel 'indi-pill' worden. Voor de racecircuitkenners onder u klinkt die naam lekker sportief en deze kleinere pil glijdt vast razendsnel door het strottenhoofd.

### **Translationeel onderzoek**

In 'translationeel onderzoek' werken klinische en niet-klinische onderzoeksgroepen samen. Resultaten van basaal onderzoek vinden zo hun weg naar praktische toepassing. Dat dit geen fictie is maar feit met mooie resultaten blijkt uit onze situatie in Leiden, waar al vele jaren een geïntegreerde Leiden Vascular Medicine groep operationeel is, alsmede themagroepen zoals Regeneratieve Geneeskunde en Vasculaire Geneeskunde. Onder andere op de afdeling cardiologie heeft een en ander geresulteerd in een operationeel wetenschappelijk onderzoekssysteem.

De loopbrug tussen het splinternieuwe onderzoeksgebouw en het LUMC-gebouw is behalve erg handig ook een mooi symbool voor de

brug tussen prekliniek en kliniek. Ook TNO en LUMC weten elkaar te vinden. De strategische alliantie tussen beiden uit zich onder andere in het breed gedragen 'atherosclerose' overleg in samenwerking met Prof. Havekes en Dr Quax. Zo ontdekten we in het multicenter translationale GENetic DEterminants of Restenosis (GENDER) project dat de ontstekingsbevorderende stof Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  een belangrijke oorzaak is van vernauwing van de kransslagader, nadat deze is 'gedotterd'.

Soortgelijk geïntegreerd preklinisch-klinisch onderzoek verrichten we inmiddels ook met betrekking op het HDL cholesterol en 'reverse cholesterol transport' in samenwerking met Dr Rensen.

## Implementatie

Implementatie van al aanwezige kennis in de dagelijkse praktijk is een belangrijk aandachtspunt. Ook andere disciplines zoals proteomica en immunologie spelen een rol bij de verdere ontwikkeling van basale kennis over de processen die leiden tot hart- en vaatziekten. Kortom: optimale regeneratie van ziek weefsel is geen sinecure. Om van fictie naar feit te komen moet aan veel voorwaarden tegelijkertijd voldaan worden. Ik zou dit in analogie met Jared Diamond in zijn boek 'Guns, germs and steel, the fate of human societies' het 'Anna Karenina principe' willen noemen, naar de beroemde openingszin van Tolstoj's gelijknamige boek, die luidt: *Gelukkige gezinnen zijn allemaal hetzelfde; ieder ongelukkig gezin is ongelukkig op zijn eigen manier.*

Een gelukkig huwelijk moet in een groot aantal opzichten slagen. Zit het met één van de wezenlijke aspecten niet goed, dan kan dat een huwelijk de nek omdraaien, ook als het aan alle andere voorwaarden voor geluk wél voldoet. Dit principe is, mutatis mutandis, ook van toepassing op de regeneratieve geneeskunde. Grote stappen vooruit zijn per definitie riskant, omdat je wellicht aan één of meerdere voorwaarden niet voldoet. Dit hebben we gezien bij de regeneratieve gen-

therapie in een Amerikaans ziekenhuis, waarbij een patient vroegtijdig stierf. Hierdoor werd gentherapie een enorm eind teruggeworpen. Respect voor vraagstukken is essentieel in de geneeskunde. Zoals een Inuit-sjamaan ooit zei tegen een poolonderzoeker: 'Wij vrezen de koude en de dingen die we niet begrijpen. Maar het meest vrezen wij de daden van de zorgelozen in ons midden'.

Alle eerder genoemde kennisaspecten zijn essentieel voor de ontwikkeling van nieuwe strategieën voor preventie en therapie. Voor een optimale implementatie moeten we dus volgens het 'Anna Karenina principe' aan een aantal voorwaarden goed en tegelijkertijd voldoen. Dit zijn mijns inziens:

1. Integratie van klinisch en preklinisch, dus translationeel onderzoek.
2. Goede verzamelingen van patiëntenpopulaties-biobanken.
3. Projectmatige samenwerkingverbanden. Ik noemde al een aantal studies, maar ook onze cardiale MISSION! – en Diabetes Cardiovascular Risk Management DIACARM, PROSPER en ICD-2 projecten zijn goede voorbeelden.
4. Geavanceerde meettechnieken, in het bijzonder de cardiale imaging.
5. Goede klinische trials, van fase 1 onderzoek tot fase 4, samen met andere, al dan niet industriële, partners.
6. Last but not least: goede data integratie en analyse.

### **Dames en heren,**

Aan het einde gekomen van mijn rede, spreek ik gaarne nog enige dankwoorden uit.

Ik dank het *College van Bestuur van de Universiteit Leiden*, de leden van de *Raden van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum*, het *Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland* en de *Koninklijke Nederlandse Akademie voor Wetenschappen* en allen die aan de totstandkoming van mijn benoeming hebben bijgedragen, voor het in mij gestelde vertrouwen.

Het ICIN en in het bijzonder de huidige directie bestaande uit de hooggeleerden *Cees Visser* en *Wiek van Gilst* samen met hun voorgangers en *Manja Helmers* voor het vele jaren in mij gestelde vertrouwen. Het is voor mij een genoegen hier te mogen staan samen met collegae *Van der Giessen* en *Pinto*. In deze context dank ik ook mijn angiografische leermeester de hooggeleerde *Albert Brusckhe*, die mij als jonge onderzoeker durfde te parachutereren in een groot onderzoek dat in zwaar weer verkeerde.

*Hooggeleerden van der Wall, Schalijs en Bax*, beste *Ernst*, *Martin* en *Jeroen*. Dank voor jullie inspiratie, humor, en de geboden kansen. Ik waardeer het enorm dat nieuwe ideeën op onze afdeling ruim baan krijgen. Ik zie uit naar onze verdere intensieve samenwerking.

*Hooggeleerden Rabelink, Romijn, Rosendaal en Fibbe*, beste *Ton*, *Hans*, *Frits* en *Wim*, dank voor de zeer prettige samenwerking en het perspectief in de nieuwe thema-groepen “regeneratieve en vasculaire geneeskunde”.

Beste collegae uit de kliniek en met name ook uit de prekliniek, in het bijzonder de hooggeleerden *Havekes*, *Biessen*, *Westendorp*, *van Berckel*, *Slagboom*, *de Knijff*, *Frants* en *van Zonneveld* en de zeergeleerden *Quax*, *Rensen*, *Smit*, *Pereira*, *Princen*, *Heymans* en *Liem*, en alle andere die ik hier helaas niet met name kan noemen, samenwerking met jullie kan niet genoeg gewaardeerd worden.

Waarde collegae van de afdeling cardiologie, verpleegkundigen, met name *Els*, *Ineke*, *Truike* en jullie teams, promovendi, studenten, secretariaat en computergroep, het is een genoegen om elke dag met zo'n geoliede machine vol gemotiveerde medewerkers te mogen werken.

*Hooggeleerde Kastelein*, beste *John*, jij hebt mij zo'n 15 jaar geleden

gewezen op het belang van goede biobanken, dat was toen revolutionair. Dat heeft geleid tot vele gezamenlijke wetenschappelijke publicaties en evenzoveel vriendschappelijke momenten. Laten we zo doorgaan!

*Hooggeleerde Zwinderman*, beste Koos, we leerden elkaar kennen op het station Lelylaan, waar we ons samen opwonden over de zoveelste treinvertraging. Spoedig bleek dit niet onze enige overeenkomst. Het klikte zo goed dat je de 'huisstatisticus' werd van het REGRESS onderzoek. Je vertrek uit Leiden betreurde ik dan ook zeer, hoe prettig mijn relatie met de Medische Statistiek in Leiden nog is. Omdat veel van mijn onderzoek multi-center is kon je gelukkig een belangrijk deel van onze gezamenlijke databestanden blijven beheren en analyseren met uitstekende gevolgen. Bovendien hopen de Jukema's dat onze vriendschap met jou en Bernadette, alsmede onze fameuze 'theebezoekjes' lang zullen blijven bestaan!

Op mijn eigen familie en schoonfamilie is het geslaagde Anna Karenina principe zeker van toepassing en ik ben hier zeer gelukkig mee.

Mijn vader kan hier vandaag helaas niet meer zijn, evenmin als op mijn promotie nu alweer 10 jaar geleden. Het openingscitaat van mijn proefschrift afkomstig uit de Odyssee, waaruit hij mij zo vaak vertelde, is zeker op hem van toepassing.

Het moet hem een genoegen zijn dat ik hier sta, in toga op een kansel. Mijn nieuwe toga gaat straks in zijn oude togakoffertje.

*Ma*: jouw liefdevolle opvoeding had één specifiek kenmerk: er mocht veel als we het maar helemaal lieten kloppen, organisatie als eerste vereiste. Van die leerschool hebben wij allemaal nog steeds veel plezier!

Mijn zussen: *Olga* altijd mijn artistieke leidsvrouw en rots in de branding, en *Hanne*: als kleine kinderen bleven we samen in het ziekenhuis, hoewel een van ons al beter was, dat zegt genoeg.

*Gerrolt*: brother in arms, er zijn vast meer broers die een surfplank delen, maar dat we ook samen één surfpak deelden getuigt van een bijzonder warme band, hoewel de pakwissel juist vaak een koude aangelegenheid was.

Onze kinderen: *Jelmer*, *Ruurt* en *Marlide*, een vrolijk superteam! Onze bootvakantie in Frankrijk: samen sturen over kronkelige en rotsige rivieren en 100 sluizen op klauteren, bedienen en passeren. Teamwerk om nooit te vergeten.

Lieve *Swanette*: Het is vandaag een bijzondere dag, namelijk... onze trouwdag. Heliopolis, de zonnestad waar de phoenix zijn toevlucht zocht moet toch fictie zijn, want voor mij is het een vaststaand feit dat de heerlijke zonnestad niet in Egypte ligt, maar bij ons thuis, dankzij jou.

Ik heb gezegd.

## Referenties:

Phoenix. Wikipedia (2006).

Saunders KB. The wounds in the Iliad 13-16. *Classical Quarterly* 49:2345-363 (1999).

Proudfit WL, Bruschke AVG, Sones FM jr. Natural history of obstructive coronary artery disease: ten year study of 601 non-surgical cases. *Prog Cardiovasc Dis* 1978;21:53-78.

Diamond JR. Guns, germs and steel. The fates of human societies. 1997 W.W. Norton & Company, New York/London.

Nederlandse Hartstichting notitie 'Vroeg genezen is voorkomen'. NHS 2005.

Jukema JW, Bruschke AVG, Reijer JHC. Progression and regression of coronary atherosclerosis. Observational studies and (statin) intervention trials in perspective. In: *Statins, the HMG CoA reductase inhibitors in perspective*. (Eds Gaw A, Packard CJ, Shepherd J) Martin Dunitz Limited, London, UK 2000; 75-90.

Maas Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the multicenter anti-atheroma study (MAAS). *Lancet* 1994;344:633-638.

Jukema JW, Bruschke AVG, Van Boven AJ, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The 'regression growth evaluation statin study' (REGRESS). *Circulation* 1995;91:2528-40.

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-89.

Jukema JW, Visseren FLJ, Pasterkamp G. Plaque stabilisation and lipid lowering in clinical practise. In: *Lipids and Atherosclerosis Annual*. (Eds Gaw A and Shepherd J). Martin Dunitz Limited, London, UK 2001; 95-130.

LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelijn JJ, Shepherd LJ, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after coronary syndromes. *N Engl J Med* 350;15: 1495-504.

Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard

G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071-80.

Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I. et al, for the Asteroid Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2006;295.

Monraats PS, Pires NMM, Schepers A, Agema WRP, Boesten LSM, deVries MR, Zwinderman AH, de Maat MPM, Doevendans PAFM, de Winter RJ, Tio RA, Waltenberger J, Frants RR, Quax PHA, van Vlijmen BJM, Havekes LM, van der Laarse A, van der Wall EE, Jukema JW. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  plays an important role in restenosis development. *FASEB Journal* 2005;19:1998-2004.

Calvin WH. The river that flows uphill/De rivier die tegen de berg opstroomt. 1998 Ooiervaar/Promethuis, Amsterdam.

Jukema JW, Agema WRP. The pharmacogenetics of atherosclerosis. In: *Cardiovascular Genetics* (Eds Doevendans PAFM and Wilde AA). Kluwer Academic Publishers, NL, 2001; 89-100.

Homeros.

Τὴν δ' ἀπαμειβόμενος προσέφη ξανθὸς Μενέλαος· 265  
“ναὶ δὴ ταῦτά γε πάντα, γύναι, κατὰ μοῖραν εἵπες.  
ᾗδῃ μὲν πολέων ἐδάην βουλὴν τε νόον τε  
ἀνδρῶν ἡρώων, πολλὰν δ' ἐπελήλυθα γαῖαν·  
ἀλλ' οὐ πῶ τοιοῦτον ἐγὼν ἴδον ὀφθαλμοῖσιν  
οἷον Ὀδυσσεύς ταλασίφρονος ἔσκε φίλον κῆρ. 270

Then fair-haired Menelaus answered her and said: ...Before this have I come to know the counsel and the mind of many heroes, and have travelled over the wide earth, but never yet have my eyes beheld such a one as was steadfast Odysseus in heart. *Odyssey* 4.265-270





# Van het hartinfarct geen moordkuil maken

*REDE uitgesproken door*

**Prof. dr. Wim J. van der Giessen**

*bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar  
'Pathofysiologie van acute coronaire syndromen'  
aan de Erasmus Universiteit Rotterdam.*

*Mijnē Heren Rectores Magnifici, leden van de  
Colleges van Bestuur van de Universiteiten van  
Utrecht, Leiden, Maastricht en Rotterdam,  
Leden van het Bestuur en de Wetenschappelijke  
Raad van het Interuniversitair Cardiologisch Instituut  
Nederland en van de Koninklijke Nederlandse  
Akademie voor Wetenschappen,  
Hooggeleerden, Zeer gewaardeerde toehoorders.*

Op een plaats als deze word je wel gedwongen om even stil te staan bij de geschiedenis. U hebt allemaal bij het binnengaan van de Domkerk kunnen zien dat deze vanaf 1254 gebouwd is als de St. Maarten kerk. De Engelse schrijver Geoffrey Chaucer gaf een treffende beschrijving van de arts uit die tijd in zijn Canterbury Tales. Die arts was zeer kundig, kennende alle ziekten, of ze nu veroorzaakt werden door hitte, koude, vochtigheid of droogte<sup>1</sup>. Echter, daarnaast gaf Chaucer als minder positieve eigenschap aan, dat tijdens de artsenstudie weinig tijd aan onderricht in de theologie werd besteed. In de huidige artsenstudie komt theologie helemaal niet meer ter sprake, maar de paradox is dat in deze tijd van afnemend kerkbezoek het optreden van juist drie artsen zorgt voor een volle Domkerk.

### **Het hartinfarct**

Het hartinfarct wordt gedefinieerd als een aanval van pijn op de borst, die minstens 30 minuten aanhoudt, en waarbij na enige uren hartspecifieke eiwitfragmenten in het bloed aangetoond kunnen worden, als bewijs dat schade is opgetreden<sup>2</sup>. De mate van verandering van het electrocardiogram brengt verder een onderverde-

ling aan in het type hartinfarct. Deze definitie geldt overigens pas een paar jaar. Een substantieel deel van de infarcten die we nu diagnostiseren, zouden tot enkele jaren geleden onopgemerkt zijn gebleven. Het onderzoek naar in het bloed vrijkomende factoren heeft zeer veel bijgedragen aan het nauwkeuriger maken van de diagnose, en geeft ook richting aan de inschatting van het risico dat de patiënt loopt in de eerste periode na het infarct. Dit risico op een re-infarct of overlijden in het eerste jaar kan wel oplopen van 1% tot bijna 30% bij die patiënten die onder de oude definitie geen infarct gehad zouden hebben<sup>3</sup>.

We hebben het hier dus over een levensbedreigende aandoening. Meer dan 40% van de Nederlandse bevolking overlijdt door hart- en vaatziekten, al 50 jaar doodsoorzaak nummer één<sup>4</sup>. Van de volwassenen zoals vanmiddag in deze kerk verzameld kun je verwachten dat minstens de helft zal overlijden aan hart- en vaatziekten.

Vanmiddag wil ik een viertal aspecten van het hartinfarct en haar behandeling met u bespreken. Voor degenen onder u die geen hartinfarct in de omgeving hebben meegemaakt, of die er geen professionele kennis van hebben, zegt een voorbeeld waarschijnlijk meer dan een lang betoog. Daarom volgt hier een korte, overigens gefingeerde ziektegeschiedenis:

*Het betreft een man van 59 jaar. Y., werkend bij een beveiligingsbedrijf en nooit een probleem met zijn gezondheid gehad. Zijn vrouw drong er al enige maanden op aan te stoppen met roken, hem er aan herinnerend dat zijn vader op 60-jarige leeftijd plots tijdens een vakantie was overleden.*

*'s Morgens om 6 uur werd Y wakker met pijn in zijn borst. Hij draaide zich eerst op zijn andere zij, maar de pijn werd snel erger. Y ging naar de keuken om een glas melk te drinken wat hij wel vaker deed, maar deze keer hielp het niet. Hij begon te*

*transpireren, voelde zich slap en moest gaan zitten. Zo trof zijn vrouw hem om 7 uur aan: bleek en transpirerend. Om 07.15 uur was de gealarmeerde huisarts ter plaatse. Y vertelde wat er was gebeurd. 'Ik denk aan een hartinfarct' zei de arts, 'en u moet zo snel mogelijk naar het ziekenhuis'. Ze belde om een ambulance. In de twintig minuten tot de ambulance verscheen, nam ze nog zijn bloeddruk op en schreef een briefje voor de specialist. De ambulance verscheen en toen was het ineens druk. Een hartfilm werd gemaakt die de diagnose bevestigde: 'Waarschijnlijk groot hartinfarct'. 'Reperfusie-therapie geïndiceerd', stond er op de registratie.*

*Onderweg naar het ziekenhuis werd Y's hartritme toenemend onregelmatig. Tot tweemaal toe moest een electroshock hem weer bijbrengen.*

*Om 8 uur reden de ambulanceverpleegkundigen de brancard de hartkatheterisatiekamer binnen. In de wachtruimte kreeg zijn vrouw koffie en belde zij de kinderen.*

*Om 9 uur mocht ze bij Y op de intensive care. Eén zoon was inmiddels bij haar. Y zag er niet zo grauw meer uit, en de pijn was nog niet weg, maar gelukkig al een stuk minder. 'In de loop van de dag weten we of de beschadiging van uw hart meevalt' zei iemand in een witte jas die zich juist als dokter had voorgesteld. 'Het afgesloten bloedvat is weer goed open en u hebt twee stents gekregen'.*

Vier aspecten van dit geval wil ik verder met u bespreken:

### **Snelle en effectieve reperfusiotherapie**

Ten eerste is het zo snel mogelijk openen van het afgesloten kransvat bij een hartinfarct van levensbelang. Onderzoek van onder andere Boersma in Rotterdam heeft laten zien dat de één-

maands-sterfte bij een interventie binnen de 3 uur 6 à 7% bedraagt. Boven de 6 uur loopt dit al op naar 10%<sup>5</sup>. Een goede toegankelijkheid en organisatie van de zorg rondom het hartinfarct is dus belangrijk. Een recente rapportage van een commissie van de Gezondheidsraad laat zien dat na alarmering van huisarts of telefoonnummer '112' 90% van de Nederlandse bevolking binnen 60 minuten, en 95% binnen 90 minuten een centrum met mogelijkheden tot kransvatinterventie kan bereiken. Hier valt misschien nog enige tijdwinst te boeken, maar waarschijnlijker is dat de meeste tijd verloren gaat tussen het ontstaan van de klachten en de hulpvraag.

*Onze casus is een gunstig voorbeeld. Binnen 2 uur na ontstaan van de klachten is de patiënt in het ziekenhuis. Gemiddeld voor Nederland is ongeveer drie uur.*

Preventieprogramma's gericht op voorlichting over symptomen zouden hier veel levens kunnen redden. Geschat wordt dat maar 50% van de acute infarcten nu volgens de modernste inzichten behandeld worden. Het Euro Survey onderzoek laat zien dat vooral ouderen boven 70 jaar en vrouwen zich laat of niet melden en daardoor niet de optimale behandeling krijgen<sup>6</sup>. Binnen het ziekenhuis zou ook winst te behalen zijn bij een 24 uren paraatheid van een spoedkamer inclusief personeel en het direct overbrengen van de patiënt vanuit de ambulance naar deze faciliteit. Een dergelijke dedicated faciliteit is kosteneffectief te exploiteren. Een ruwe schatting van 8.000 maal een uur tijdwinst en 2% vermindering van sterfte levert 160 minder doden per jaar op. Als we daarnaast nog eens extra 4.000 70-plussers tijdig kunnen behandelen met gemakkelijk 5% vermindering van sterfte levert dat nog eens 200 minder doden op.

## Behandeling van de vaatvernauwing en lange termijn oplossing door toepassing van medicinale stents

Een tweede belangrijke aspect is de effectiviteit van het openmaken en open houden van het afgesloten kransvat. Onderzoek van vooral de groep uit Zwolle laat zien dat een dotterbehandeling effectiever is in het openen van het bloedvat dan stolseloplossende medicijnen. Het gebruik van stents houdt hierbij de vaten beter en langer open dan de ballon alleen<sup>7</sup>. Nieuwe stents die medicijnen op hun oppervlak hebben die geleidelijk worden afgegeven, ofwel medicinale stents, zijn hierbij een verdere verbetering. Lemos van onze groep toonde aan dat het gebruik van deze stents bij patiënten met een hartinfarct het percentage cardiale gebeurtenissen na 10 maanden terugbracht van 17 naar 9%<sup>8</sup>. Deze vermindering werd vrijwel uitsluitend bereikt doordat medicinale stents het bloedvat beter open houden dan niet-medicinale stents. Hofma toonde aan dat het in dit verband niet uitmaakt welk van de huidig beschikbare medicinale stents gebruikt wordt<sup>9</sup>. Deze eerste generatie medicinale stents bestaat uit een metalen stent, waarop een coating is aangebracht die de medicijnen bevat. Met Heleen van Beusekom konden we recent aantonen dat deze coatings met medicijnen een lokale reactie uitlokken die het herstel van de vaatwand aanzienlijk vertragen<sup>10</sup>. Dit is waarschijnlijk de reden dat er nog steeds, zij het in mindere mate hervernauwing ter plaatse optreedt en dat in een klein percentage plotse trombosevorming vóórkomt. Diverse laboratoria, waaronder het onze, zijn nu bezig om de coating te verbeteren en om minder agressieve medicijnen toe te passen. Het valt te verwachten dat op niet al te lange termijn een tweede generatie medicinale stents beschikbaar komt met optimale resultaten, zodat de kransvaten permanent open gehouden kunnen worden. De verzuchting van Serruys in zijn oratie nu bijna 17 jaar geleden dat dit bemoeilijkt wordt door te geringe samenwerking tussen farmaceutische en stentindustrie lijkt nu niet meer van toepassing.

Er is inmiddels intensief samenwerking tussen academische centra en deze industrieën die een positieve toekomstverwachting rechtvaardigen.

*Of de heer Y uit onze casus zo'n medicinale stent kreeg, vermeldt het verhaal niet. Gemeten naar het landelijk gemiddelde is de kans hierop niet groot. Slechts in enkele centra worden deze stents als routine gebruikt. De belangrijkste belemmering voor een ruime toepassing is het feit dat medicinale stents niet in ons vergoedingensysteem zijn opgenomen. Wij lopen hierbij ver achter op landen als Zwitserland, Verenigde Staten en zelfs Portugal.*

### **Beperking van ischemische schade**

Het derde aspect na het herstellen van de bloetoevoer is de beperking van de grootte van het infarct. Infarctgrootte is een bepalende factor voor de kans op complicaties en sterfte na het infarct. Daarom zijn maatregelen die de infarctgrootte kunnen beperken zeer gewenst. In diersmodellen bleken diverse geneesmiddelen effectief. Voorbeelden zijn onder andere remmers of blokkers van vrije zuurstofradicalen, ontstekingsfactoren of ontstekingscellen, stabilisatoren of antagonisten van ionenkanalen in de wanden van de hartspiercel, substraten voor en transportfactoren van energierijke verbindingen etc. Deze middelen zijn echter uitsluitend effectief wanneer ze toegepast werden vóór de afsluiting van het kransvat. Bij patiënten met een acuut hartinfarct is die mogelijkheid vooraf medicijnen toe te dienen niet aanwezig, en in patiëntenstudies bleken geen van deze middelen dan ook overtuigend effectief. Een tot nu toe praktisch toepasbare maatregel die ook bij patiënten de infarctgrootte lijkt te beperken, is het bij herhaling kortdurend afsluiten en weer openen van het kransvat met een ballonkatheter direct na de reperfusie, ook wel postconditionering genoemd. Een eerste studie uit Lyon liet bij een 15-tal patiënten een reductie van



de infarctgrootte zien van meer dan 30%. In die studie werd echter een niet erg nauwkeurige maat voor infarctgrootte gebruikt<sup>11</sup>. Ook werden de patiënten slechts kort vervolgd. Olivier Manintveld en Dirk Duncker van Experimentele Cardiologie toonden postconditionering ook bij de rat aan. Reductie van de infarctgrootte van 25 tot 40 procent bleek echter afhankelijk van de duur van de afsluiting. Alleen bij langere infarctduur werd een gunstig effect gezien. Het mechanisme lijkt te berusten op het aanzetten van een signaal in het hart dat celdood remt, naast het verminderen van vrije zuurstofradicalen. Met Olivier Manintveld, Dirk Duncker, en Wim Lagrand van de Intensive Care gaan we nu onderzoeken of we de klinische resultaten van de Franse groep kunnen bevestigen met meer geavanceerde technieken.

### **Herstel van de hart- en vaatfunctie in de eerste periode na het infarct**

Verschillende geneesmiddelen, waaronder bètablokkers en remmers van het renine-angiotensine systeem verbeteren de hartfunctie en de prognose van patiënten na een hartinfarct. Toch ontwikkelt een groot aantal patiënten hartfalen. Eén van de oorzaken hiervoor zou een afwijkende respons kunnen zijn van het geïnfarceerde hart op sommige farmaca. Daphne Merkus van de Experimentele Cardiologie toonde bijvoorbeeld bij varkens met een myocardinfaarct aan, dat de respons op sommige veelgebruikte bloedvatverwijdende of juist bloedvatvernauwende medicijnen als endotheline anders is dan in het normale hart<sup>12</sup>. Met Daphne bereiden we nu een klinische studie voor om dit ook bij patiënten na het hartinfarct te onderzoeken. We hopen met de resultaten van dit onderzoek in staat te zijn om patiënten beter in te stellen op medicijnen en zo de vooruitgang tot hartfalen te vertragen.

De linker hartkamer bevat ongeveer 4 miljard hartspiercellen. Om falen van de linker ventrikel tweeweg te brengen moet door het

hartinfarct ongeveer een kwart van die spiercellen afsterven. Met recht een moordkuil. De laatste tien jaar is er een ontwikkeling op gang gekomen om dat verlies aan spiercellen te herstellen. Met het injecteren van verschillende typen voorlopercellen of stamcellen bleek het mogelijk om in diermodellen de linker hartkamerfunctie te verbeteren<sup>13</sup>.

De eerste kleinere klinische studies lieten ook positieve resultaten zien zoals verbeterde doorbloeding, minder littekenweefselvorming, of zelfs verbetering in linker hartkamerfunctie. De interpretatie van deze resultaten wordt echter bemoeilijkt door het ontbreken van een goede controle groep.

De volgende fase was die van de gerandomiseerde studies van beperkte omvang. Voorbeelden hiervan zijn BOOST, REPAIR-AMI, Leuven studie en ASTAMI.

Deze vier onderzoeken richtten zich ook op de behandeling van patiënten met een acuut myocardinfarct met stamcellen uit beenmerg. De resultaten van deze studies variëren. REPAIR-AMI liet een significante verbetering in hartfunctie zien. De BOOST-trial liet een significante verbetering zien in de eerste 4 maanden, maar dit verschil verdween na 18 maanden. De Leuven trial toonde geen significant verschil aan en in de ASTAMI trial wordt zelfs een grotere verbetering in de controle patiënten waargenomen.

Deze onderzoeken markeren de periode van relatief kleine studies. Resultaten tot nu toe laten zien dat de behandeling goed uitvoerbaar is en hoewel er geen overweldigende positieve resultaten werden gezien, lijkt de behandeling met beenmergcellen geen risico met zich mee te brengen. Om meer inzicht te krijgen in het effect van de behandeling zijn nu grotere studies nodig. Bij voorkeur moeten meerdere centra aan de studies meedoen, en moeten patiënten lang vervolgd worden.

Met steun van het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland en de Nederlandse Hartstichting is recent een eerste grote

studie in Nederland gestart naar het effect van beenmergstamcellen na het hartinfarct. Resultaten worden echter niet voor 2007 verwacht. Een belangrijk bijkomend voordeel van deze interuniversitaire studie is dat we hiermee ook een technisch hoogstaand platform creëren om toekomstige infarctstudies te kunnen doen.

De afgelopen tijd zijn er in dagbladen negatieve berichten verschenen over stamcelonderzoek. Dit dreigt het woord stamcel te stigmatiseren in de publieke opinie. De wetenschap kan zich hier slechts tegen verweren door op verantwoorde wijze door te gaan met kwalitatief hoogstaand onderzoek en de resultaten hiervan op een transparante manier te communiceren. Ik ben van mening dat ook voor stamcelonderzoek de stelling van Clark geldt, dat: 'de waarde van onderzoek voor de korte termijn meestal wordt overschat, maar dat haar waarde voor de lange termijn nooit onderschat moet worden'<sup>14</sup>.

### **Graag wil ik mijn dank zeggen aan:**

*De Leden van de directie en het bestuur van het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland, de Koninklijke Nederlandse Akademie voor Wetenschappen en de Erasmus Universiteit Rotterdam.*

Ik dank u voor deze benoeming en het in mij gesteld vertrouwen. U biedt mij de mogelijkheid om onderzoek naar en de behandeling van acute coronaire syndromen plaatselijk en ook op landelijk niveau te stimuleren. Daarnaast wil ik mij inzetten om een permanent nationaal platform voor onderzoek van acute coronaire syndromen te onderhouden.

Medewerkers van het *Thoraxcentrum* van het *Erasmus MC*, en in het bijzonder van *Experimentele Cardiologie* en *Interventie Cardiologie*. Vandaag mag ik hier op de kansel staan, maar ik had dit nooit bereikt zonder jullie. Bij moeilijke klinische of experimentele procedures blijkt telkens weer jullie professionaliteit. Maar als het

werk het toelaat, moet er ook minstens één keer per dag gelachen worden.

Professoren *Paul Hugenholtz, Jos Roelandt, Maarten Simoons, Piet Verdouw, Klaas Bom, Patrick Serruys, Pim de Feyter*, jullie belichamen voor mij de cultuur van het Thoraxcentrum, zoals ik die aanvankelijk als student en later als staflid zo ben gaan waarderen. Elk van jullie zijn voor een bepaald aspect een voorbeeld voor me geweest. Jullie behouden mijn respect.

Lieve *moeder*. Geloven in jezelf en je gezin is jouw motto. Ik heb daar ten volle van geprofiteerd. Ik dank je voor alles.

*Noëlle, Anna en Rose*. Cardiologie is weliswaar belangrijk maar toch slechts een deel van mijn leven. Het allerbelangrijkste deel zijn jullie. Dat zal ook na vandaag zo blijven. Ik ben er trots op dat ik jullie man en vader mag zijn.

Ik heb gezegd.

## Referenties:

1. Chaucer G. *The Canterbury Tales*. Penguin Classics, London, 1989.
2. The task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
3. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, Simoons ML, Topol EJ, Venge P, Wallentin L; GUSTO-IV-ACS Investigators. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 916-24.
4. Hart – en vaatziekten in Nederland 2005. <http://www.hartstichting.nl/go/default.asp?mID=5549>
5. Boersma E. and The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis (PCAT)-2 Trialists' Collaborative Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 779-88.
6. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J* 2006; 27: 189-95.
7. Zhu MM, Feit A, Chadow H, Alam M, Kwan T, Clark LT. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2001; 88: 297-301.
8. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, Daemen J, Ong AT, Arampatzis CA, Hoyer A, McFadden E, Sianos G, Smits PC, van der Giessen WJ, de Feyter P, van Domburg RT, Serruys PW. Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 704-8.
9. Hofma SH, Ong AT, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, Valgimigli M, Regar E, de Jaegere PP, McFadden EP, Sianos G, van der Giessen WJ, de Feyter PJ, Van Domburg RT, Serruys PW. One year clinical follow-up of paclitaxel-eluting stents for acute myocardial infarction compared to sirolimus-eluting stents. *Heart*. 2005; 91: 1176-80.
10. HMM van Beusekom, F Saia, JD Zindler, P Lemos, M van Leeuwen, P Smits, PW Serruys, WJ van der Giessen. Restenotic tissue from Sirolimus-eluting stents shows

- lower cell density and delayed healing compared to bare metal stents. *Circulation* 2004; 110: III-618.
11. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, Aupetit J-F, Bonnefoy E, Finet G, André-Fouët X, Ovize M. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005; 112: 2143-8.
  12. Merkus D, Houweling B, van den Meiracker AH, Boomsma F, Duncker DJ. Contribution of endothelin to coronary vasomotor tone is abolished after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288: H871-80.
  13. Murry CE, Reinecke H, Pabon LM. Regeneration Gaps. Observations on stem cells and cardiac repair. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1777-85.
  14. Clark PA, Staunton N. Innovation in technology and organization. Routledge, New York, 1989.



# Een terugblik op de toekomst van het cardiovasculair onderzoek

*REDE uitgesproken door*

**Prof. dr. Yigal M. Pinto**

*bij de aanvaarding van het ambt van  
hoogleraar Cardiologie, in het bijzonder moleculaire  
aspecten van hartfalen aan de Universiteit Maastricht*



## *Rectores Magnifici, Leden van de KNAW, Decanen, Hooggeleerden, geachte aanwezigen,*

Ik ben buitengewoon vereerd om in dit illustere gezelschap mijn eerste openbare les te mogen houden. Ik ben in het bijzonder vereerd dat ik die les in deze kerk, vanaf een kansel mag geven. Jukema's en Van der Giessens hoor je misschien nog wel eens van een kansel donderen, maar ik kan u verklappen dat u niet vaak een Pinto op het preekgestoelte ziet plaatsnemen. Dat dit nu zo kan toont de flexibiliteit van onze cultuur. Om academische plechtigheden en ook feesten te houden in een kerk vereist het vermogen om dat wat onwrikbaar lijkt, toch anders te bezien. Het zal de gemiddelde middeleeuwer onwaarschijnlijk voorkomen dat we nu in staat zijn om in een kerk, een feestzaal te zien.

Midden jaren tachtig zocht ik als student een laboratorium om onderzoek te doen. Hans Hillige gaf me toen het advies om bij Wiek van Gilst langs te gaan, die was niet lang daarvoor gepromoveerd. Achteraf gezien is dat geen slecht idee geweest. In die tijd stoof mijn latere promotor, Harry Wesseling, enthousiast over de gangen van het laboratorium. In zijn handen een kopie van een baanbrekend artikel. Dat beschreef een medicament dat zeer goed werkte bij patiënten met hartfalen.

Het bruiste op dat lab, en in het hele vak. Ook als student merkte je hoe dynamisch de cardiologie was. Sindsdien heb ik altijd het gevoel gehad onderdeel te zijn van een wereld die op het scherpst van de snede werkte en grenzen verlegde. Onderdeel te zijn van een toonaangevende club.

Twintig jaar later, februari 2005, valt mij de eer te beurt om toe te mogen treden tot de Jonge Akademie van de KNAW. Jonge wetenschappers uit alle vakgebieden zijn daarin bij elkaar gebracht. De eerste bijeenkomst was geweldig inspirerend, maar ook een

eye-opener. Er was namelijk hooguit één andere cardiovasculair gerichte onderzoeker te vinden. Dat terwijl er aan het prettige gezelschap van psychologen, neuro- en cognitiewetenschappers absoluut geen gebrek heerste. Plotseling voelde ik me weer net als toen ik als 13-jarige met het Groningse Be Quick tegen de jeugd van Ajax mocht spelen. Tot die wedstrijd dacht ik echt bij een hele goede club te voetballen. We werden kansloos met 13-1 opgerold en in de bus gezet.

Die ervaring, ik bedoel die bij de KNAW, zette mij ertoe kritisch naar mijn vak kijken. Zijn we eigenlijk wel zo grensverleggend als ik al die jaren heb gedacht? Willen we dat wel? Of zijn we eigenlijk weinig geïnteresseerd in fundamentele wetenschap? Worden we een vak dat snel wil toepassen, uitproberen wat elders is bedacht? Ik vrees voor het laatste.

Ik vrees dat in ons vak de behandelingen, sneller groeien dan ons inzicht. Ik vrees dat met het enorme succes van ons vak in de afgelopen jaren, we de biologie, de onderliggende basis van ons vak, dreigen te laten glippen.

Ik wil u vandaag laten zien dat we een tekort oplopen van mensen die ons vak voorzien van basaal begrip, van fundamentele biologie. Daarmee verdwijnt het fundament, de biologie uit onze opvoeding, en uit ons denken. Dat levert een vorm van zorg, een vorm van technologie op die Lewis Thomas als duur en onafgemaakt beschreef: geavanceerd maar tegelijk diep primitief. Iedereen boven de vijftig een cholesterolverlager en een aspirientje. Iedereen na een groot hartinfarct een inwendige defibrillator. Het werkt vast, maar op basis van brute technologische kracht. Geavanceerd, duur, maar ook naïef. Een uiting van een onvolledig begrip van de werkelijke mechanismen. Volwaardige technologie, gebaseerd op diep en volledig begrip, is eenvoudig en tegelijk verbluffend efficiënt. Antibiotica voor een longontsteking, Gleevec voor chronische leukemie.

Onze drang naar technologie, naar nieuwe trucs staat ons vaak in de weg om volwaardige technologie te creëren. Dr. Hamblin, hematoloog, schreef in 2005 een artikel over leukemie. Zijn slotzin luidt: 'treatment strategies based on the new biology are in development'. Laat dit even doordringen 'treatment strategies based on the new biology are in development'

Ik zie in ons gebied te vaak 'treatment strategies based on the new technology are in development'. En dat is een wereld van verschil. Want het uittesten van nieuwe technologie, simpelweg omdat die voorhanden is, based on new technology, is heel wat anders dan het formuleren van een nieuw concept, based on new biology. In het eerste geval gaat het om een nieuwe truc: een nieuw apparaat, of een nieuw medicijn. Maar als je uitgaat van een nieuwe biologie, ga je uit van een nieuwe manier om tegen het oude probleem aan te kijken. Plotseling zie je de kerk als een feesttent.

We moeten niet met technologie beginnen, maar met biologie, met inzicht. Nieuwe biologie leunt op jong wetenschappelijk toptalent. Er bestaan echter weinig getallen over het talent in ons vak. We kennen gevestigde toppers als Patrick Serruys, Maarten Simoons en Frits Rosendaal, de best geciteerde Nederlandse cardiovasculaire onderzoekers. Maar de vraag is hoeveel nieuwe jonge Serruysjes, Simoontjes en Rosendaaltjes we de komende jaren mogen verwachten.

Dat heb ik geprobeerd in te schatten door te kijken hoe ons vak het doet in wetenschappelijke competities. De jaarlijkse competities waarin onderzoeksgeld wordt verdeeld. Waarbij vaak alleen 10-20% van de beste plannen wordt gehonoreerd. In de jaarlijkse wedstrijd van de Hartstichting competeren de cardiovasculaire centra onderling dus dat geeft geen inzicht. Een veel interessantere competitie om naar te kijken is de zogeheten VENI-VIDI-VICI competitie die NWO elk jaar organiseert. Dit is een competitie waar alle vakgebieden in meedoen, kamerbreed, voor de beste

10-15%. In deze competitie kan ons cardiovasculaire talent zich meten met de slimme jongens en meisjes uit de oncologie, neuro-wetenschappen en dergelijke. Het binnenhalen van een subsidie in deze categorie is een belangrijke erkenning van wetenschappelijke kwaliteit en talent. Er zijn echter geen getallen die aangeven hoe wij het in deze competitie doen. Ik heb het daarom voor vandaag eens op een rijtje gezet.

De VENI-competitie is voor de pas gepromoveerde, VIDI voor de wat meer gevestigde onderzoeker en VICI voor de echte top. Beginnen we met de VENI: het minst zware deel, daar zijn in totaal voor alle biomedische wetenschappen per jaar ca. 35 plaatsen uit te delen. Van alle VENI's uitgedeeld vanaf 2002 ging 32% naar cognitie-/neurowetenschappen. Cardiovasculair deelt met immunologie de tweede plaats met 19%. Opvallend is dat de genetica met 14% op de vierde plaats staat, oncologie op de vijfde plaats met 11%, longziekten onderaan met 5%. Deze goede score van cardiovasculair houdt een mooie belofte in voor de toekomst.

De VIDI competitie is meteen forse stap omhoog. Hier zijn er jaarlijks maar 18 van beschikbaar en men moet al duidelijk bewezen hebben tot de top te horen. Hier is opnieuw cognitie- en neuro-wetenschap de absolute winnaar met 34%, gevolgd door genetica, 23%, dan immunologie 17%, en oncologie met 13%. Daarna pas komt cardiovasculair met 10%. Dit is verbazend: waar we het goed doen met het vroege talent, zijn we in het stadium verder meteen al degradatiekandidaat.

Tot slot, de top van de ranglijst, de VICI competitie: hier worden er maar zo'n 5 per jaar uitgedeeld, dus dat is een erg pittige competitie en het gaat om de absolute top. Maar het gaat dan ook om serieus geld: 1,25 miljoen euro. Dit soort subsidies versterkt zichzelf. Door veel geld in één onderzoeksgroep te steken, trekt die groep hele goede nieuwe AIO's aan die op hun beurt in een rijke omgeving zich goed ontplooiën en zelf daarna weer aan de

VENI mee kunnen doen. Dit zijn ook bedragen die bijna drie keer zo hoog liggen als het maximum in de ronde van de Nederlandse Hartstichting. Helaas, het blijkt dat 50%, de helft van deze vetpot, gaat naar, u raadt het al, de neuro- en cognitiewetenschappen. Er zijn in die jaren van de 20 VICI's maar 2 op cardiovasculair gebied gevallen.

Wij staan op onze symposia dure drankjes te drinken en stoer te tetteren over hoeveel dotters en pacemakers we deze week weer hebben gedaan, maar de jongens en meisjes in de neurowetenschap winnen gewoon met vlag en wimpel de titel, en nemen daarmee bezit van een belangrijk deel van het onderzoeksbudget. Daardoor kunnen zij meer talent voortbrengen en hun vak beter innoveren. Daardoor sta ik op de KNAW veel met hersenonderzoekers te borrelen. Heel gezellig.

U vraagt zich af waarom dit een probleem zou zijn. De cardiologie heeft immers altijd veel onderzoeksgeld niet via NWO maar via de industrie verworven. Zoals dat artikel in handen van Harry Wesseling, dat betekende veel projecten rondom het nieuwe medicijn. Maar daar zit hem ook meteen de kneep. Industrie-gebonden onderzoeksgeld is heel vaak gericht op de korte termijn. Op toepassing. Industriegeld maakt van ons toepassers in plaats van bedenkers. We drijven daarmee af van biologisch begrip.

Ik geef een voorbeeld hoe de biologie, en de dagelijkse praktijk uit elkaar dreigen te lopen. Onze groep doet onderzoek naar hartfalen. Hartfalen is een verzamelterm voor klachten die ontstaan als de hartspier niet goed meer werkt. De huidige klinische definitie stamt uit 1930. Iemand heeft hartfalen als er typische klachten zijn, en tegenwoordig willen we liefst ook enig teken van een gestoorde hartfunctie erbij zien, maar in sommige klinieken hoeft dat niet. Klachten en een reactie op behandeling is voldoende om deze diagnose te stellen. Alsof een bobbel in de nek genoeg is om te zeggen dat iemand een kwaadaardig gezwel heeft.

Het is niet verwonderlijk dat de huidige wetenschappelijke definitie van hartfalen gedetailleerder is geworden. Als wij op een congres willen laten zien dat er in een experiment sprake van hartfalen is, moeten we de moleculaire veranderingen laten zien die bij hartfalen horen. De meer biologische, principiële definitie van hartfalen leunt op meting van BNP. BNP, ik zal u de afkorting besparen, is een zeer bijzonder molecuul. Hartspiercellen maken BNP alleen als reactie op een te zware belasting. Dat is dus een ideaal verklikker molecuul, want als de hartspiercel BNP maakt is er wat loos. BNP is eenvoudig in het bloed te meten. Op congressen waar biologen over hartfalen praten is het dus al jaren zo dat ik verhoging van BNP moet laten zien om in een model hartfalen aan te tonen. Ondertussen kan ik bij patiënten alleen al op basis van klachten de diagnose hartfalen stellen. We hebben veel onderzoek gedaan naar de meting van BNP bij mensen die worden verdacht hartfalen te hebben, volgende week promoveert Roland van Kimmenade daarop. En ik kan u verzekeren, als het BNP niet verhoogd is, is het geen hartfalen. We kunnen hartfalen wat mij betreft dan ook anders definiëren. Het kan alleen hartfalen zijn als ook het BNP verhoogd is. Daarmee is de diagnose voorzien van een biologisch goed te begrijpen gouden standaard.

Naast BNP hebben we een nieuwe verklikker ontdekt. Een stof die ongunstige moleculaire veranderingen in het hart verraadt. Neem twee mensen met te hoge bloeddruk. Bij beiden maak ik een echo van het hart en daarop is te zien dat de hartspier door de hoge bloeddruk te dik is geworden. Ogenschijnlijk hebben ze dus hetzelfde probleem, en ik heb volgens de huidige normen een adequate inschatting gemaakt. Toch geef ik u op een briefje, die twee hartspieren zijn niet gelijk. In de ene hartspier kunnen ondertussen zeer ellendige cellen hard aan het werk zijn die hartspier te verslechteren, zonder dat ik het in de gaten heb. Dat inzicht hebben we gekregen toen we hebben gevonden dat in een hartspier die

dreigt te gaan falen, die dus pas later slechter wordt, al in een vroeg stadium buitengewoon nare cellen actief worden. Cellen die de stof galectine-3 maken, wat geen prettige substantie blijkt te zijn. We hebben dat galectine-3 twee jaar geleden ontdekt via onderzoek met DNA chips, waarmee we 30.000 moleculen tegelijk konden screenen. Nu, is samen met professor Marja van Dieijen, van onze klinische chemie, datzelfde galectine-3 al bij meer dan 1000 patiënten gemeten. Die metingen laten zien dat een verhoogd galectine-3 in het bloed, voorspelt of een patiënt een ernstig beloop zal hebben, gegevens waarvan we een deel binnenkort publiceren. Ik vind het fascinerend om te bedenken dat galectine-3 in 2003 als nietig vlekje oplichtte op een DNA-chip, in de handen van Rudy Duisters, Rick van Leeuwen en de andere tijgers van ons lab, en dat het nu wellicht een klinisch toepasbare test kan worden.

We zien vooral dat de combinatie van een verhoogd BNP met een verhoogd galectine 3 erg ongunstig is. Dit betekent dat een combinatie van moleculaire markers, een panel in het bloed te meten stoffen gezamenlijk een vrij nauwkeurig beeld geeft van verschillende cellen in de hartspier. Daarmee waarderen we dat twee hartspieren waarvan we nu nog denken dat die hetzelfde probleem hebben, eigenlijk sterk verschillen, ook en met name in uitkomst.

Dit onderzoek is mogelijk gemaakt door geld van NWO en van de Hartstichting. En door een zeer intense samenwerking met de cardiologie in het AMC, waarin we samen fundamentele vragen kunnen stellen. Terwijl het aanvankelijk niet ging om een klinische toepassing, lijkt die er toch te komen. Dat is toeval, maar dat toeval is denk ik een handje geholpen door de mogelijkheid heel fundamenteel te beginnen. Misschien wel afgedwongen, zoals bij lucky Ajax. Dat het slechtste seizoen in dertig jaar toch met een groot feest geheel in stijl afsluit inclusief bijbehorende rellen. Ik kan u zeggen dat de stemming bij mijn oudste er ook aardig van is opgeknapt.

Zoals Thomas het beschreef is onafgemaakte, onvolgroeide technologie te wijten aan een gebrek aan inzicht. De enige manier om naar volwaardige technologie te komen is via nieuwe kennis. En de enige denkbare bron van nieuwe kennis is onderzoek. Basaal en weinig toegepast. Die gedachte is al veel vaker geuit, maar een probleem is dat we te weinig nieuw talent genereren. Ondanks incidentele successen trekken we te weinig onderzoeks-euro's aan. Daarbij komt dat elke moeizaam bevochten euro ook verdeeld raakt over een groot aantal instellingen.

De oplossing ligt voor de hand maar vereist veel. Het vergt vooral het vermogen om, soms over de eigen lokale belangen heen, een groot geheel te creëren. Nederland heeft een nationaal onderzoeksinstituut nodig op het gebied van hart- en vaatziekten. Een instituut dat vanaf de basis verder aan ons vak kan bouwen. Dat mensen en middelen bundelt en daarmee een voedingsbodemp is voor talent. Dergelijke instituten bestaan in ons land al langer op het gebied van de oncologie, de cognitiewetenschappen, op veel meer terreinen. Bijna allemaal behoren ze tot de wereldtop. Er is geen enkele reden waarom een nationaal instituut op het gebied van hart- en vaatziekten minder succesvol zou zijn. Er zijn al goede en zeer vruchtbare relaties tussen de verschillende centra en met de Hartstichting. Het ICIN speelt daarin een belangrijke rol, en verschillende centra hebben ieder op eigen terrein enorme expertise opgebouwd. We moeten de komende jaren het laatste zetje geven om te komen tot een herkenbaar nationaal instituut voor hart- en vaatziekten.

In lijn hiermee is binnen het ICIN een begin gemaakt met nationale onderzoeksfaciliteiten, waarin ICIN en de KNAW investeren om de biologische benadering van ons vak te versterken. Bijvoorbeeld door middel van een landelijke instelling voor het onderzoek naar erfelijke factoren bij hartaandoeningen, die samen met Wouter Jukema ingericht zal worden. Wouter, ik kijk er naar uit om dat



samen te doen. Dat gaat borrelen, dat is zeker.

Een tweede en nog veel groter plan is om een instituut voor moleculaire geneeskunde in te richten waarin naast universitaire groepen ook o.a. Philips participeert. Dan gaat het over investeringen van vele miljoenen. De eerste aanzet is al gegeven. Er is reeds een onderzoeksprogramma gestart waar naast het academisch Ziekenhuis en de Universiteit van Maastricht, ook Philips en de TU Eindhoven gezamenlijk investeren. Niet alleen in plannen maar ook in infrastructuur. Met als doel onze biologische kennis te verdiepen, richting moleculaire geneeskunde. Om veranderingen op moleculair niveau te meten. Bijvoorbeeld ons eerder genoemde panel samen met andere nieuwe verklikkers. Een dergelijk panel vormt een soort van moleculaire APK keuring om regelmatig bij hoog risico patiënten, zoals diabeten, te doen. Dan kunnen subtiele moleculaire waarschuwingen laten zien dat er onheil nadert.

Tot slot. Dat ik hier vandaag sta, is te danken aan familie, vrienden en collegae die allen op hun eigen manier beslissende zijn geweest. Het zijn er velen, maar gezien de beperkte tijd kan ik maar enkelen noemen.

Ik wil beginnen het *ICIN* te danken, met name de directeuren *Wiek van Gilst* en *Cees Visser* danken voor de wijsheid waarmee ze het *ICIN* besturen en voor het vertrouwen dat ze in mij hebben gesteld. Ook de *KNAW* wil ik bedanken voor deze benoeming, en voor het instellen van de Jonge Akademie, wat voor mij een enorm inspirerende plek is geworden.

Mijn benoeming is mogelijk gemaakt door het *college van Bestuur* van de *Universiteit Maastricht* en de *Raad van Bestuur* van het *academisch Ziekenhuis Maastricht*. Ik dank ze dan ook voor de mogelijkheden die ze mij bieden en het vertrouwen dat ze in mij hebben

gesteld. Voorzitter van het college van bestuur, *Jo Ritzen* en rector magnificus *Gerard Mols* hebben beiden op beslissende momenten geweldig veel steun gegeven, waarvoor mijn oprechte dank. Op minder spannende momenten hebben we de wereldproblematiek bij een fles wijn als sneeuw voor de zon laten verdwijnen, wat minstens zo zeer gewaardeerd wordt. Ik dank evenzeer onze decaan, *Harry Hillen*, die in hoge mate aan deze benoeming heeft bijgedragen. Ik ben ook veel dank verschuldigd aan onze voorzitter van de raad van bestuur, *Guy Peeters*, die sinds zijn komst met tomeloze energie ons ziekenhuis vernieuwt en innoveert, wat ook een belangrijke drijfveer is achter de vorming van ons hart- vaatcentrum in Maastricht. Ik wil ook mijn dank uiten aan het *Universiteits Fonds Limburg* voor mijn benoeming op de *Dr. Tans leerstoel*.

Ik wil mijn opleiders, *Henk Lie*, *Jo May*, *Dirk-Jan van Veldhuisen* en de anderen op de afdeling Cardiologie in Groningen bedanken voor de geweldige tijd die ze mij daar hebben gegeven. Henk is altijd de vaderlijke opleider gebleven die me ook nu nog regelmatig met advies bijstaat.

In juli 2001 kwam ik uit Groningen in Maastricht, achter *Harry Crijns* aan die daar toen net was begonnen als afdelingshoofd. Ik heb me in het begin wel eens afgevraagd of ik er wel goed aan had gedaan, en de staf misschien ook wel, maar zijn niet aflatende steun, samen met de steun van mijn collega's hebben ervoor gezorgd dat ik me geweldig op mijn plek ben gaan voelen. Ik wil ook *Harry Struijker-Boudier* danken die als directeur van CARIM bijna ongemerkt voor de broodnodige wind in de zeilen kan zorgen. Ik wil met zeer grote nadruk mijn lab, de experimentele en moleculaire cardiologie danken. *Rick van Leeuwen* is de hoofdanalist en strijder van het eerste uur. Vaak staan we even in de gang en denken terug aan het prille begin, toen we 4 jaar geleden met zijn

drieën begonnen. Nu is het een plek waar het altijd bruist en waar elk nieuw idee, elke nieuwe techniek binnen twee maanden uit te voeren valt. Ik voel daar elke dag hoe geweldig het is om wetenschap te mogen bedrijven. Dat is te danken aan de geweldige vermogens van *Stephane Heymans*, *Rick van Leeuwen*, *Rudy Duisters*, *Blanche Schroen*, *Mark Schellings*, *Joost Leenders*, *Nard Kubben*, *Geert van Almen*, *Melissa Swinnen*, *Mirjam van Loon* en *Jop van Berlo*. Aan de klinische kant is *Roland van Kimmenade* nu klaar. Nu trekt *Luc Eurlings* samen met het cluster hartfalen en daarmee ook alle onderzoekers in Nederland de *PRIMA* studie die dankzij hun formidabele inspanning nu fraai op de rails staat.

Dit alles, en vooral ook ondergetekende, wordt bij elkaar gehouden door *Bianca Bastings*, mijn secretaresse; ook vandaag onmisbaar. Zonder haar had mijn toga waarschijnlijk nog ergens in Maastricht gehangen. Dank ook aan *Emmy*, *Jacqueline*, *Marianne* voor hun steun.

Ik ben enorm blij en trots dat ik met mijn ouders deze dag samen kan beleven. Wat er ook gebeurde, jullie kozen onmiddellijk en zonder ook maar een enkele vraag te stellen altijd onze kant. Een ramp voor leraren, en voor de enkele politieagent die zo eens langs kwam. Dat je ouders altijd zo volstrekt vanzelfsprekend in je geloven levert een heerlijk gevoel op, en ik hoop dat ik het ook zo goed mag doen. Ik ben verzot op mijn kleine broertjes *Yair* en *Matanja* en mijn zusje *Chedwa*, ook al doen ze lang niet altijd meer wat ik zeg. Mijn schoonouders, *Hans* en *Henriette*, staan altijd met raad en daad klaar en, na elke moeilijke beslissing zeggen ze weer dat het echt de beste is die we konden nemen.

Toen ik net een paar maanden uit Amerika terug was zorgde mijn zus *Chedwa* ervoor dat ik *Sara-Joan* tegen het welgeschapen lijf liep. Dat ze ook nog een hoop hersens meenam leek mij voor ie-

mand die er zo uitzag vrij overbodig. Lieve, lieve *Sara-Joan*, we hebben recent weer eens gezien hoe moeilijk het kan zijn om twee carrières op elkaar af te stemmen. Dat krijg je met die hersens. Het belangrijkste is dat we echt alles samen beleven. Je bent mijn maatje en ik geniet elke dag van je onvoorwaardelijke liefde.

Lieve *Aylon*, *Soesja* en *Elya*. Ik noem jullie drieën als laatste. Je moet weten: mijn laatste woord in deze kerk is bewaard voor het aller-, allerbelangrijkste deel van dit verhaal. En het belangrijkste, dat zijn jullie. Elke keer dat ik met jullie in een kerk mag zitten, is het een feesttent.

Ik heb gezegd.

## Referenties:

Hamblin TJ. Chronic lymphocytic leukaemia: clinical translations of biological features. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005;294:165-85.

Thomas L. 1974. The technology of medicine. In: *The Lives of a Cell*. New York, NY: Viking Press; 1974:31-36.

Sharma UC, Pokharel S, van Brakel T, van Berlo JH, Cleutjens JPM, Schroen B, André S, Crijns HJGM, Gabius HJ, Maessen J, Pinto YM. Galectin-3 Marks Activated Macrophages in Failure Prone Hypertrophied Hearts and Contributes to Cardiac Dysfunction. *Circulation* 2004;110:3121-8.

Van Kimmenade R. 2006. Clinical implementation of serological markers in heart failure. Academisch Proefschrift, Universiteit Maastricht.

Van Kimmenade RRJ, Januzzi JL, Bakker JA, Sharma UC, Crijns HJ, Menheere PP, Pinto YM. Utility of NT-proBNP, Galectin-3, and Apelin for the Evaluation of Patients with Acute Congestive Heart Failure. A first step towards a multimarker strategy in congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol*, in press.

